

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平7-224050

(43)公開日 平成7年(1995)8月22日

(51)Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 257/00				
A 6 1 K 49/00		C		
C 0 7 F 13/00		A 9155-4H		
C 0 9 K 3/00	1 0 8	D		

審査請求 未請求 請求項の数20 F D (全 21 頁)

(21)出願番号 特願平6-339785

(22)出願日 平成6年(1994)12月29日

(31)優先権主張番号 9 3 1 5 9 3 3

(32)優先日 1993年12月30日

(33)優先権主張国 フランス (F R)

(71)出願人 591052505

ゲールベ ソシエテ アノニム
フランス国, 93420 ビレバンテ, リュ
デ パンセ, 15

(72)発明者 ドミニク・メイヤー

フランス94100サン・モル、リュ・ドゥ・
メ6番

(72)発明者 オリヴィエ・ルソー

フランス60300サンリス、アヴニュー・デ
ュ・ヴァル・ダウネト13番

(74)代理人 弁理士 青山 葆 (外2名)

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 ポリアミノ酸化リガンド類及びそれらの金属錯体

(57)【要約】

【目的】 常磁性金属カチオン類とキレートを形成できる新規ポリアミノ酸誘導体、並びにこれらのキレート、それらの化合物の製法、及びこれらのキレート類を含む医療用造影剤組成物を提供すること。

【構成】 そのドナー窒素原子の少なくとも3つは式
 $\text{CH}(\text{R}_1)-\text{X}$

式中、Xは CO_2R_a 、 CONR_bR_c または $\text{P}(\text{R}_d)\text{O}_2\text{H}$ を表し、 R_a 、 R_b 及び R_c は同一または異なり、Hまたは所望によりヒドロキシル化された (C_1-C_8) アルキルを表し、 R_d はOH、 (C_1-C_8) アルキルまたは (C_1-C_8) アルコキシを表し、また R_1 は少なくとも3個の酸素原子を含む分子量200以上の親水性基を表し、但し、X基の少なくとも3個は場合により塩化酸機能性基であるで示される同一または異なる置換基を有する、常磁性金属イオンのキレート化剤であるポリ(アミノ酸)誘導体類。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 少なくとも3つのドナー窒素原子が、式 $\text{CH}(\text{R}_1)-\text{X}$

〔式中、Xは、 CO_2R_a 、 CONR_bR_c またはP(R_d) O_2H を表し、 R_a 、 R_b および R_c は、同一かまたは異なって、Hまたは所望によりヒドロキシル化された(C_1-C_8)アルキルを表し、 R_d は、OH、(C_1-C_8)アルキルまたは(C_1-C_8)アルコキシを表し、 R_1 は、少なくとも3つの酸素原子を有する分子量200以上の親水性基を表すが、ただしここでX基のうち少なくとも3つは、所望により塩を形成した酸官能基である〕で示される同一または異なる置換基類を有する、常磁性金属イオンのキレート化剤であるポリ(アミノ酸)誘導体。

【請求項2】 R_1 が、ポリ[オキシ(C_2-C_4)アルキレン]またはポリ(ヒドロキシルアルキル)基、またはモノ官能性化されたオリゴサッカライドまたはポリサッカライドである、請求項1記載の化合物。

【請求項3】 R_1 が、 $\text{R}_2-\text{G}-\text{R}_3$

〔式中、 R_2 は、アルキレン、アルコシアルキレン、ポリアルコシアルキレン、間にフェニレンを挟んだアルキレン、フェニレンまたは飽和または不飽和の複素環残基を表すか、または、存在せず、Gは、官能基O、CO、OCO、COO、 SO_3 、 OSO_2 、 CONR' 、 $\text{NR}'\text{CO}$ 、 $\text{NR}'\text{COO}$ 、 OCONR' 、 NR' 、 $\text{NR}'\text{CS}$ 、 CSNR' 、 $\text{SO}_2\text{NR}'$ 、 $\text{NR}'\text{SO}_2$ 、 $\text{NR}'\text{CSO}$ 、 OCSNR' 、 $\text{NR}'\text{CSNR}'$ 、 $\text{P}(\text{O})(\text{OH})\text{NR}'$ 、または $\text{NR}'\text{P}(\text{O})(\text{OH})$ (式中、 R' はH、(C_1-C_8)アルキルまたは R_3 である)を表し、 R_3 は、アルキル、フェニル、1つまたはそれ以上のフェニル、アルキレンオキシ、アミノまたはアミドから成る群から選択される基により置換されているかまたはそれらの基を間に挟んでいるアルキル(ここでアミドは、所望により1つの前記定義基が置換または間に介在しているアルキルにより置換されているか、または非置換である)であるか、または R_3 が、サッカライド類、オリゴサッカライド類、ペプチド類、生物学的適合性のある天然または*

*合成の巨大分子、または生体内在の受容体を有する分子から選択される、所望によりモノ官能性化された化合物の残基であって、さらに、フェニル、フェニレンおよび複素環式基は、OH、Cl、Br、I、(C_1-C_8)アルキル、(C_1-C_8)アルコキシ、 NO_2 、 NR_xR_y 、 NR_xCOR_y 、 CONR_xR_y 、または COOR_x (ここで R_x および R_y は、Hまたは(C_1-C_8)アルキル、およびヒドロキシル化されていてもよい直鎖状または分枝状または環状の C_1-C_{11} のアルキル、アルキレンまたはアルコキシ基である)により置換されていてもよい〕である、請求項1記載の化合物、およびそれらの誘導体の無機または有機の塩基との塩。

【請求項4】 Xが、所望により塩を形成する CO_2H を表し、 R_1 が、 $\text{R}_2-\text{G}-\text{R}_3$

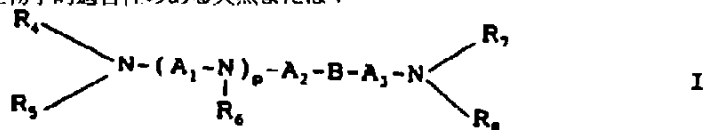
〔ただし、式中、 R_2 は、所望によりフェニレンを間に挟む(C_1-C_8)アルキレンを表し、Gは、 CONR' 、 $\text{NR}'\text{CO}$ またはO(式中 R' が、H、(C_1-C_8)アルキルまたは R_3 である)を表し、 R_3 は、所望によりフェニル、(C_1-C_8)アルコキシ、アルキレンオキシ、アミノおよびアミドから選択される1つまたはそれ以上の基により置換されているかまたはそれらの基を間に挟んでいる(C_1-C_{11})アルキル(ここでアミドは、前記のとおり置換されているかまたは間に挟んでいるアルキルにより置換されているか、または非置換である)であるか、またはサッカライド類、オリゴサッカライド類、ペプチド類、または生物学的適合性の天然または合成の巨大分子から選択される、所望によりモノ官能性化された化合物の残基であって、更に、 R_2 、 R' および R_3 基は、ヒドロキシル化されていてもよい〕である、請求項1記載の化合物。

【請求項5】 4つの $\text{CH}(\text{R}_1)$ X基を有する、請求項1ないし4のいずれか1項記載の化合物。

【請求項6】 各 $\text{CH}(\text{R}_1)$ X基が同一である、請求項1ないし5のいずれか1項記載の化合物。

【請求項7】 式I

【化1】



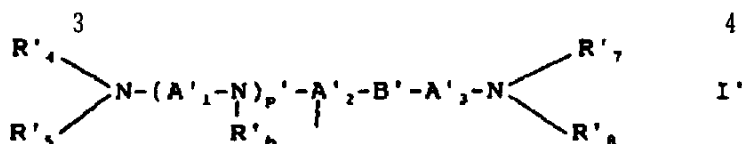
〔式中、 A_1 、 A_2 、 A_3 は、同一かまたは異なって、式【化2】



(mおよびnは、0から5の整数であって、それらの合

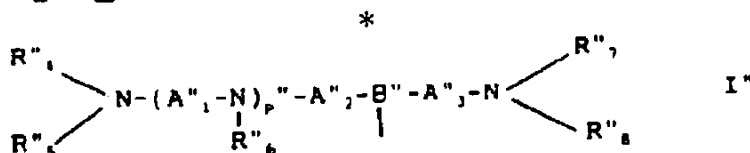
計は、1ないし5の値であり、 R_9 、 R_{10} および R_{11} は、独立して、H、アルキル、アルコシアルキル、フェニルまたはフェニルアルキルを表し、更に R_{10} は、OHまたはアルコキシを表すこともある)を表すか、または A_1 、 A_2 および A_3 中の R_9 および R_{11} 基の1つは、式I'

【化3】



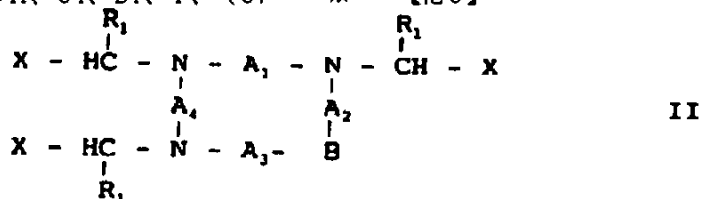
(式中の文字は、 R'_9 と R'_{11} 基のうちの1つが、所望により1つまたはそれ以上の(C_1-C_8)アルコキシ基により置換されている(C_1-C_8)アルキレンを表す以外は、式1で定義したのと同じ意味を持つが、その他は、 I' と同一ではない)を表し、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 および R_8 は、独立して、H、アルキル、アルコシアルキル、置換または非置換アミドアルキル、またはCH(R_{12})X(ここで、 R_{12} はH、アルキル、アルコシアルキルまたは R_1 である)であるか、または R_4 および R_7 は、結合し、一緒になって式

【化4】



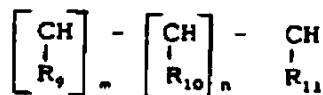
(式中の文字は、R'、 R''_n が、I'を表すことができず、B'がN-Q (Qは、所望により1またはそれ以上のアルコキシ基により置換されている(C₁-C₆)アルキレンである)を表す以外は、式Iで定義したのと同じ意味を持つ)を表すか、または、A₂-B-A₃が、複素環基を表し、ここで、Bは、O、SおよびNから選択される1または2つのヘテロ原子を含有する5または6員の飽和または不飽和複素環であり、A₂およびA₃は、基CH-R₆。(ここで、R₆は、Hまたは(C₁-C₆)アルキルである)を表し、pは0から5の整数であり、ここで、フェニル基は、OH、Cl、Br、I、(C₁-

✱



〔式中、R₁およびX基は、同一かまたは異なっており、A₁、A₂、A₃およびA₄は、同一かまたは異なっており、式

【化7】



* (式中 R''_9 、 R''_{10} 、 R''_{11} 、 m'' および n'' は、式Iで定義した文字の意味と同じ意味を有することができる)を表し、Bは、OまたはN-Wであり、Wは、R5と同じであるか、またはポリオキシ(C_2-C_3)アルキレン、(C_1-C_6)アルキレン-YまたはYであって、Yは、所望により1または幾つかのOH、アルキル、アルコキシまたはアルコキシアルキル基により置換されており、O、NおよびSから選択される1-4つのヘテロ原子を有して、12員までの1または2つの縮合環から成る飽和または不飽和複素環であるが、ただし、WがYを表すとき、Nに結合した炭素は、複素環の2つの炭素原子に結合しているか、またはWは、式I''

【化5】

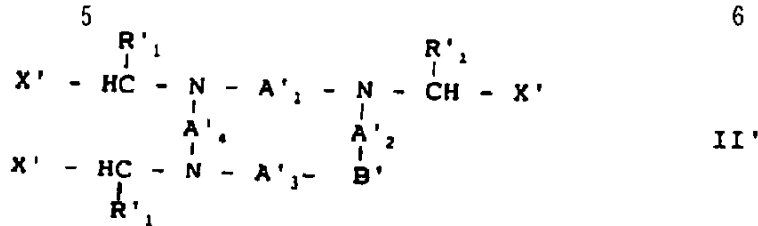
※ C₈) アルキル、(C₁—C₈) アルコキシ、NO₂、NH₂、NR₁R₂、NR₁COR₂、CONR₁R₂、またはCOR₁基(R₁およびR₂はHまたは(C₁—C₈)アルキルである)の1つまたはそれ以上により置換されている、そしてアルキル、アルキレンおよびアルコキシは、所望によりヒドロキシル化されている、直鎖状または分枝状のC₁—C₁₈基であり得る)で示される、請求項1ないし6のいずれか1項記載の化合物、およびそれらの無機または有機の酸または塩基との塩。

【請求項8】 式II

【化6】

(mおよびnは0から2の整数であって、それらの合計は、1ないし2の値であり、
R₉、R₁₀ およびR₁₁ は、独立して、H、アルキル、アルコキシアルキル、フェニルまたはフェニルアルキルを表し、更にR₁₀ は、OHまたはアルコキシを表すこともできるか、またはR₉およびR₁₁ 基の1つは、式II'

【化8】



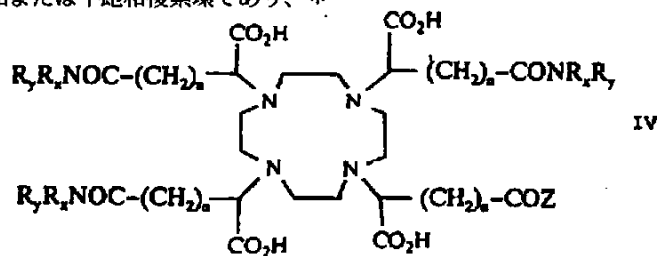
(式中の文字は、 R'_9 または R'_{11} が、大員環IIに結合しており、所望により1つまたはそれ以上のアルコキシ基により置換されている(C_1-C_8)アルキレンを表す以外は、式IIで定義したのと同じ意味を持つ)を表し、Bは、N-Wであり、Wは、H、アルキル、アルコシアルキル、所望により置換されたアミドアルキルまたはポリオキシ(C_2-C_3)アルキレンを表し、これらの基は、更に、所望により、フェニル、(C_1-C_8)アルキレン-YまたはYを含有しており、Yは、所望によりOH、アルキル、アルコキシまたはアルコシアルキル基により置換されており、O、NおよびSから選択される1ないし4つのヘテロ原子を含有して、12員までの1または2つの縮合環から成る飽和または不飽和複素環であるが、ただし、WがYを表すとき、Nに結合した炭素は、複素環の2つの炭素原子に結合しているか、または R_9 および R_{11} が式II'と異なるとき、Wは、式II'(式中の文字は、 B' が所望により1つまたはそれ以上のアルコキシ基により置換されているN-(C_1-C_8 アルキレン)を表す以外は、式IIで定義したのと同じ意味を持つ)を表すか、またはWは、 $\text{CH}(\text{R}_1)\text{X}$ を表し、または、 $\text{A}_2-\text{B}-\text{A}_3$ が、複素環基を表し、Bは、O、SおよびNから選択される1または2つのヘテロ原子を含有する5または6員の飽和または不飽和複素環であり、*

* A_2 および A_3 は、基 $\text{CH}-\text{R}_6$ (R_6 はHまたは(C_1-C_6)アルキルである)を表し、ここで、フェニル基は、OH、Cl、Br、I、(C_1-C_8)アルキル、(C_1-C_8)アルコキシ、 NO_2 、 NH_2 、 NR 、 R_7 、 NR_7 、 COR_7 、 CONR_7 、 R_7 または COOR_7 基(R_7 および R_7 はHまたは(C_1-C_8)アルキルである)の1つまたはそれ以上により置換されていてもよく、そしてアルキル、アルキレンおよびアルコキシは、所望によりヒドロキシル化されている、直鎖状または分枝状の C_1-C_{14} 基であり得る]で示される、請求項1-3のいずれか1項記載の化合物、およびそれらの無機または有機の酸または塩基との塩。

【請求項9】 式IIで、 A_1 、 A_2 、 A_3 および A_4 が(CH_2) $_n$ ($n=2$ または3である)を表すか、またはそれらの1つが、(CH_2) $_n$ - $\text{CH}-\text{R}_{11}$ を表し、他が(CH_2) $_n$ ($n'=n-1$ であり、 R_{11} は、所望により置換されるアルキル、フェニル、またはフェニルアルキルを表す)を表し、各基 $\text{CH}(\text{R}_1)\text{X}$ は、同一であって、Xが CO_2H であり、BがN-Wを表す、請求項8記載の化合物。

【請求項10】 式IV

【化9】

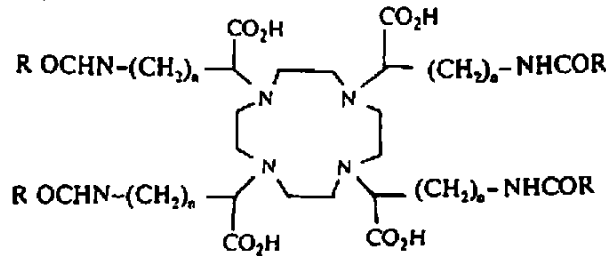


(式中、 R_1 は、Hまたは所望によりヒドロキシル化された(C_1-C_{14})アルキルであり、 R_7 は、ヒドロキシル化された(C_2-C_{14})アルキル、ポリオキシ(C_2-C_3)アルキレン、ポリ(ヒドロシアルキル)または、所望によりモノ官能性化されたサッカライド、オリゴサッカライドまたはポリサッカライドの残基であり、更に、 R_7 は、所望により、アミドまたはエーテル官能

基を介して上記に結合した(C_1-C_4)アルキレンまたはフェニレン基を含有しており、 n は、2または3であり、Zは、 NR 、 R_7 またはOHを表す]で示される、請求項1記載の化合物、およびそれらの無機および有機の塩基との塩。

【請求項11】 式V

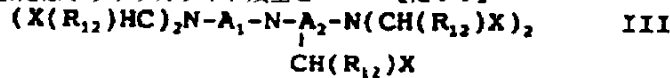
【化10】



〔式中、 n は、2または3であり、 R は、ポリ（ヒドロキシアシル）（ポリ〔オキシ（ C_2-C_3 ）アルキレン〕または所望によりモノ官能性化されたサッカライド、オリゴサッカライドまたはポリサッカライド残基を*

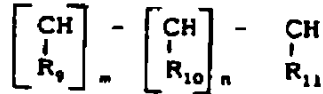
【請求項12】 式III

【化11】



〔式中、 A_1 および A_2 は、独立して、式

【化12】



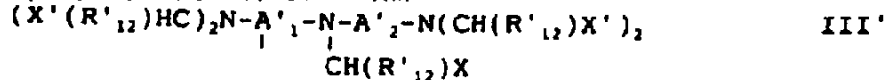
※は、1または2の値であり、

R_9 、 R_{10} および R_{11} は、独立して、H、アルキル、アルコキシアルキル、フェニルまたはフェニルアルキレンを表し、更に R_{10} は、OHまたはアルコキシを表すこと

20 もできるか、または R_9 および R_{11} 基の1つは、式III'

【化13】

（ m および n は0、1または2であって、それらの合計※



（式中の文字は、 R'_9 または R'_{11} が、III'を表すことができず、かつそれらの1つが所望により1つまたはそれ以上のアルコキシ基を有する（ C_1-C_8 ）アルキレンを表す以外は、式IIIで定義したのと同じ意味を持つ）を表し、 R_{12} は、H、アルキル、アルコキシアルキルまたは R_1 であり、ここで、フェニル基は、OH、Cl、Br、I、（ C_1-C_8 ）アルキル、（ C_1-C_8 ）アルコキシ、 NO_2 、 NH_2 、 NR_xR_y 、 NR_xCOR_y 、 $CONR_xR_y$ または $COOR_x$ 基（ R_x および R_y はHまたは（ C_1-C_8 ）アルキルである）の1つまたはそれ以上により置換されていてもよく、そしてアルキル、アルキレンおよびアルコキシは、所望によりヒドロキシル化されている、直鎖状または分枝状の C_1-C_{14} 基であり得る）で示される、請求項1ないし4記載の化合物、およびそれらの無機または有機の酸または塩基との塩。

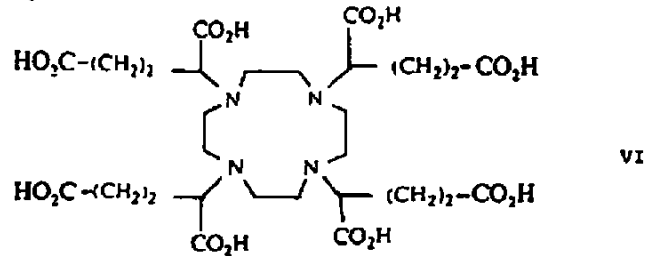
【請求項13】 式Iで示される化合物であって、式中の記号は、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 および R_8 のうち3つの基が、請求項2および3で定義した $CH(R_1)X$ の代わりに、 $CH(R_2-G')X'$ を表し、ここで、 X' は、所望により保護された X を表し、 R_2 および X は、請求

項1ないし3の記載と同じ意味を有し、 G' は、 $COOR'$ 、 SO_3R' 、 PO_3R' 、 NHR' 、 SO_2NHR' 、 $N=C=S$ 、 $N=C=O$ またはOH（ただし、 R' はHまたは（ C_1-C_8 ）アルキルである）などの反応性官能基を表している以外は、請求項7に記載した定義と同じ意味を有している、化合物、およびそれらの酸または塩基との塩、およびそれらの金属カチオンとのキレート。

【請求項14】 式IIで示される化合物であって、式中の記号は、基 $CH(R_1)X$ が、 $CH(R_2-G')X'$ のみを表すことができ、 R_2 および X は、請求項1ないし3の記載と同じ意味を有し、 G' は、 $COOR'$ 、 SO_3R' 、 PO_3R' 、 NHR' 、 SO_2NHR' 、 $N=C=S$ 、 $N=C=O$ またはOH（ただし、 R' はHまたは（ C_1-C_8 ）アルキルである）などの反応性官能基を表している以外は、請求項8に記載した定義と同じ意味を有している、化合物、およびそれらの酸または塩基との塩、およびそれらの金属カチオンとのキレート。

【請求項15】 式VI

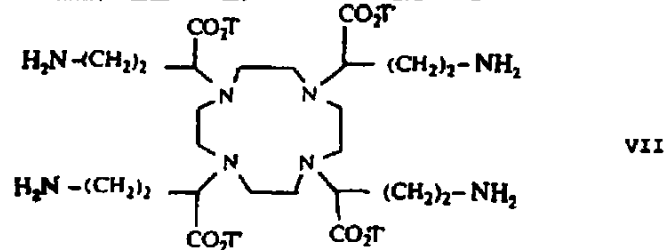
【化14】



で示される化合物、およびその金属カチオンとのキレート、およびそれらの有機または無機の塩基との塩。

*【請求項16】 式VII

*10 【化15】



(式中、Tは、Hまたは(C1-C8)アルキルである)

※である、請求項17記載のキレート。

で示される化合物、およびその金属カチオンとのキレート、およびそれらの有機または無機の塩基との塩。

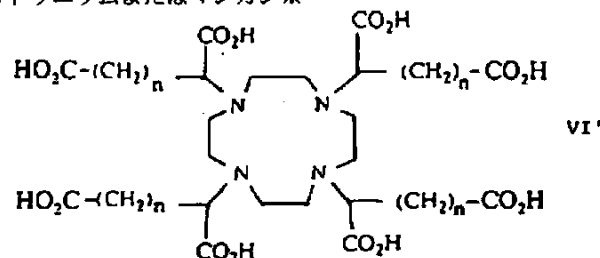
20 【請求項19】 請求項17および18のいずれかのキレートと生理学的に許容され得る媒体とを含んで成る、核磁気共鳴による医療的イメージング用組成物。

【請求項17】 常磁性金属イオンと請求項1ないし12のいずれか1項記載の化合物との間に形成されたキレート。

【請求項20】 式NR₁R₂のアミンを式VI'

【化16】

【請求項18】 イオンがガドリニウムまたはマンガン※



で示される誘導体のキレートを反応させる、請求項10記載の式IVで示される誘導体のキレート製造法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、常磁性金属カチオン類とキレートを形成できる新規ポリアミノ酸誘導体、並びにこれらのキレート、それらの化合物の製法、及びこれら 40 のキレート類を含む医療的イメージング用組成物に関する。

【0002】事実、これらの金属錯体は、磁場中において周波無線(radio frequency)により励起されたプロトンの緩和時間(relaxation time)を修飾する、特に核磁気共鳴により標的器官のイメージを改善するためのインビボコントラスト剤(contrast agent)として有用である。ヒトの臨床イメージングで用いられるガドリニウム錯体は、水中、37℃、20MHzにおいて、3から5mM H⁻¹ s⁻¹のスピン-格子(spin-lattice)のもしくは縦の 50

緩和速度(longitudinal relaxivity)に対応するものである。

【従来の技術】

【0003】イメージの性能を改善するために、投与量の増加、例えば分子あたり1個のGdイオンを含有する在来 50 の錯体では、0.1ミリモル/kg体重の代わりに0.3ミリモル/kg体重が報告されている。かかる増量は、副作用の増加、殊にこの錯体の浸透度(osmolality)に起因する副作用の危険も増加する。明らかに、コントラスト剤の緩和速度(relaxivity)R₁を増加させて測定したシグナルの強度(intensity)を増加することが望ましい。金属キレートを生物学的または非生物学的起源の巨大分子、例えば、デキストラン、アルブミン、ポリリジン上にグラフト(graft)させるとき、緩和速度R₁が実質的に増加することが知られているが、にも拘らず、もしガドリニウム原子あたりの緩和速度R₁が増加すると、緩和速度R₁とカップリングした錯体の分子量との

比が減少し、診断用投与ユニットの重さが、そのコストとともに増加することとなる。

【0004】本発明のガドリニウム錯体は、類似分子量の既知錯体より大なる緩和速度 R_1 を付与するものであり、それは、この説明に限定されるものではないが、酸基上に少なくとも3個の親水性サイドアームを導入すること、それらは、既知リガンドのドナー窒素原子の置換分であり、常磁性錯体及びそれに結合している常磁性イオンの運動性の自由度を実質的に減少させ、かくして磁場内でのその回転を制限する、ことにより極めて生起し易い。サイドアームの存在は、幾つかの特許出願、例えばヨーロッパ特許出願第299,795号、ヨーロッパ特許出願第481,420号、及び国際特許出願WO 89/05802で言及されているが、しかしそれらは、分枝が短く、多かれ少なかれ疎水性であり、最大2個の窒素上に位置している分子の例示のみで、式による一般化をしたものにすぎず、このため分子量に対する緩和速度 R_1 の比率において何ら有利な効果が観察され得なかったし、従って、明らかに有利な効果を何も示唆するものでない。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】本発明に特徴的な、サイドアームの正しい選択により、錯体の緩和速度を改善するばかりでなく、その生物学的分布(biodistribution)上で作用することが、例えばこれらのアームにある種の生物学的受容体に対する特殊なフラグメントを導入することにより、あるいはそれに代えて錯体の分子容積がその血管透過性を減少させるに充分であり、従ってこれまでのコントラスト剤より長時間この領域に滞留するサイズのアームを使用することにより、可能となり、かつこれが他の利点でもある。

【0006】

【課題を解決するための手段】第一の態様に従えば、本発明は、常磁性金属イオン類とキレートを形成し得るポリ(アミノ酸)型の化合物に関し、その少なくとも3つのドナー窒素原子、即ち金属イオンと配位結合を形成するものが、同一または異なり、式

(式中、Xは、 CO_2Ra 、 CONRbRc または $\text{P}(\text{Rd})\text{O}_2\text{H}$ を表し、Ra、Rb及びRcは、独立してHまたは所望によりヒドロキシル化された $(\text{C}_1 - \text{C}_8)$ アルキルを表し、RdはOH、 $(\text{C}_1 - \text{C}_8)$ アルキルまたは $(\text{C}_1 - \text{C}_8)$ アルコキシを表し、また R_1 は少なくとも3個の酸素原子を有する分子量200以上の親水性基を表すが、但し、X基の少なくとも3つは場合により塩を形成している酸官能基である)で示される置換基を有することを特徴とするものである。

【0007】 R_1 は窒素原子を含み得るが、どれもキレートのドナー原子であり得ない、即ち、金属イオンと配位結合を形成し得るものである。常磁性カチオン類、例

えば、 Fe^{3+} 、 Mn^{2+} 、 Gd^{3+} 、 Dy^{3+} または放射性元素、例えばイットリウムやテクネチウムでさえも含む常磁性カチオン類の錯化に用いる既知のリガンドの多くは、酢酸、メチレンホスホン酸、またはリン酸基により置換された少なくとも3つの窒素原子を含有するが、本発明の分子はこれらの3置換基上に、官能性化された親水性のサイドアームが存在することで、既知のリガンド類と異質化されているものである。これらのアームもしくは分枝は、構造的に大いに变化し得るが、それらは充分に立体阻害的でなければならず、かつ取り囲んでいる媒体との分子間相互作用が該分子を少なくとも3カ所で媒体中に固定化するような結合をインビボで形成し得る原子を含有するものでなければならない。

【0008】このように、常磁性金属イオンの錯化に用いる既知の分子内で、少なくとも2つのドナー窒素原子の置換基を、3つまたはより好ましくは4つの、好ましくは同一の、本明細書中で定義した $\text{CH}(\text{R}_1) - \text{X}$ 基で置換することにより、本発明の化合物を得ることができる。これらの既知分子の例としては、ヨーロッパ特許出願第232,751号、ヨーロッパ特許出願第255,471号、ヨーロッパ特許出願第287,465号、ヨーロッパ特許出願第365,412号、ヨーロッパ特許出願第391,766号、ヨーロッパ特許出願第438,206号、ヨーロッパ特許出願第484,989号、ヨーロッパ特許出願第499,501号、国際特許出願WO 89/01476、WO 89/10645、WO 91/11475中に記載されているものが、ガドペンテート(gadopentate)やガドテレート(gadoterate)リガンド類と同様に、あげられる。

【0009】適切な R_1 基のうち数種のものは、C、H、およびO原子のみを含有する；これらは特に、ポリ[オキシ $(\text{C}_2 - \text{C}_3)$ アルキレン類]、ポリヒドロキシアルキル類、あるいはオリゴサッカライドやポリサッカライド残基であり、それらはXに関して α 位において炭素原子と結合することを可能とするためにモノ官能性化されたものである。

【0010】 R_1 はまた、より複雑な基を表すこともでき、特に、 $\text{R}_2 - \text{G} - \text{R}_3$

(式中、 R_2 は、アルキレン、アルコキシアルキレン、ポリアルコキシアルキレン、フェニレンを介在するアルキレン、フェニレン、または飽和もしくは不飽和の複素環残基を表すか、または存在せず、Gは、官能基O、C、O、OCO、COO、 SO_2 、 OSO_2 、 CONR' 、 $\text{NR}'\text{CO}$ 、 $\text{NR}'\text{COO}$ 、 OCONR' 、 NR' 、 $\text{NR}'\text{CS}$ 、 CSNR' 、 $\text{SO}_2\text{NR}'$ 、 $\text{NR}'\text{SO}_2$ 、 $\text{NR}'\text{CSO}$ 、 OCSNR' 、 $\text{NR}'\text{CSNR}'$ 、 $\text{P}(\text{O})(\text{OH})\text{NR}'$ 、または $\text{NR}'\text{P}(\text{O})(\text{OH})$ (式中、 R' はH、 $(\text{C}_1 - \text{C}_8)$ アルキルまたは R_3 である)を表し、 R_3 は、アルキル、フェニル、1つまたはそれ以上のフェニル、ア

ルキレンオキシ、アミノまたは、所望により1つの上記基が置換または間に介在しているアルキルにより置換されているかまたは非置換であるアミドからなる群から選ばれる基により置換されているか、またはそれらの基を間に挟んでいるアルキルを表すか、または、 R_3 はサッカライド類、オリゴサッカライド類、ペプチド類、生物学的適合性のある天然または合成の巨大分子、または生体内在の受容体(endogenous bioreceptor)と結合され得る分子から選択される、場合によりモノ官能性化された化合物の残基である〕であり得るとともに、これらの化合物の生物学的に許容できる酸または塩基との塩類でもあり得る。

【0011】好ましいのは、Gがアミド基、即ち、 $CONR'$ または $NR'CO$ （ここで、 R' は、 H 、 (C_1-C_6) アルキルまたは R_3 である）であるか、または酸素原子であって、 R_2 および R_3 と共にエーテル官能基を形成する、化合物、およびXが CO_2H である化合物である。

【0012】そららの中では、式中の同一または異なる R_1 基が R_2-G-R_3 を表し、 R_2 が、所望によりフェニレンを間に挟む (C_1-C_6) アルキレンを表し、 R_3 が、所望によりフェニル、 (C_1-C_6) アルコキシ、アミノおよび、アルキルまたはアルコキシにより置換されているか、または非置換であるアミドから選択される1つまたはそれ以上の基により置換されているかまたはそれらの基を間に挟んでいる (C_1-C_{14}) アルキルを表すか、またはサッカライド類、オリゴサッカライド類、およびポリエチレングリコールおよびその (C_1-C_2) エーテル類およびデキストランなどの生物学的適合性の巨大分子である場合の化合物が特に好ましい。

【0013】好ましい R_2 として、 $(CH_2)_n$ 、 CH_2CHOH 、 $CH_2CHOHCH_2$ 、 $(CH_2)_nCHOH$ 、 $(CH_2)_nC_6H_4$ または C_6H_4 （ここで $n=1, 2$ または3である）をあげることができる。

【0014】本明細書全体を通して、特記しない限り、ポリ〔オキシ (C_2-C_3) アルキレン〕は、分子量150,000以下のポリオキシエチレン類およびポリオキシプロピレン類、特にポリエチレングリコールおよびその (C_1-C_3) モノエステル類およびモノエーテル類を表しており、サッカライド類は、マンノース、フコースまたはガラクトースなどの炭水化物類、およびグルコサミンまたはガラクトサミンなどのアミノサッカライド類を表しており、オリゴサッカライド類は、スクロース、マルトトリオースおよびシクロデキストリン類などの2~10のサッカライド単位を含有する直鎖または環状鎖を表しており、ポリサッカライドは、特に、水不溶性錯体用の分子量が20,000以下またはそれより大であるセルロース誘導体またはヒドロキシエチル澱粉、イヌリンまたはデキストラン類を表しており、ポリ（ヒドロキシアルキル）は、分子量20,000以下のポリオール

類、特にポリ（ビニルアルコール）を表している。

【0015】アルキル、アルキレンまたはアルコキシ基は、特記しない限り、直鎖状、分枝状または環状 (C_1-C_{14}) 基であり、これらの基は、1つまたは幾つかの炭素原子上でヒドロキシル化され得る。

【0016】フェニル、フェニレンおよび複素環基は、 OH 、 Cl 、 Br 、 I 、 (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) アルコキシ、 NO_2 、 NR 、 R_f 、 NR 、 $COOR_f$ 、 $CONR_f$ 、 R_f または $COOR_f$ 基により置換されることができ、 R_f および R_f は、 H または (C_1-C_6) アルキルである。

【0017】芳香族、不飽和または非環式複素環基の中では、チオフェン、フラン、ピラン、ピロール、ピロリジン、モルホリン、ピペラジン、イミダゾール、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、ピリダジン、チアゾール、オキサゾール、ピロリジン、イミダゾリン、ジオキサン、テトラゾール、ベンゾフラン、インドール、キノリン、およびより多くまたは少なく飽和された誘導体類または異性体類から誘導されたものをあげることができる。

【0018】生物学的適合性の天然または合成の巨大分子の中では、ポリオキシ (C_2-C_3) アルキレン類またはポリエーテル類、ポリサッカライド類、ポリリジンなどのポリ（アミノ酸）類、アルブミンまたは抗体類およびそれらのフラグメント類などのタンパク質類、糖タンパク質ならびにオリゴマー類、またはアンゲバンテ・ヘミー・インターナショナル・エディション（Angew.Chemie, Int. Ed.）、29（2）巻、138-175頁（1990年）およびヨーロッパ特許出願115,771号に記載のデンドリマー類（dendrimers）、およびアルボロール類（arborols）などのスターポリマー類（star polymers）をあげることができる。

【0019】特に、キレート類がヒトへの経口投与または直腸投与を意図する場合、水に不溶性または僅かに可溶性の巨大分子、例えば、ポリ（メタクリル酸）類またはポリビニルピロリドンの誘導体類を用いることも可能である。

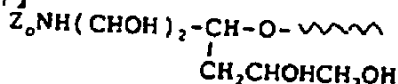
【0020】生体内在受容体に結合できることから、キレートを器官またはその一部に局所配置させることができる分子の中では、米国特許第4,647,447号に記載されたものや特にインシュリンなどのホルモン類、プロスタグランジン類、ステロイド類、抗体類、特に腫瘍細胞に特異的な抗体類、脂質類またはアラビノガラクトンまたはグルコースのようなある種の糖類、または肝結合（hepatic binding）することが知られている末端シアル酸を持たない糖タンパク質類をあげることができる。

【0021】更に、 R_1 上の疎水性領域の存在、特にフェニル環の存在は、生物学的タンパク質類、特にアルブミンとの非共有結合の形成を促進でき、この疎水性領域

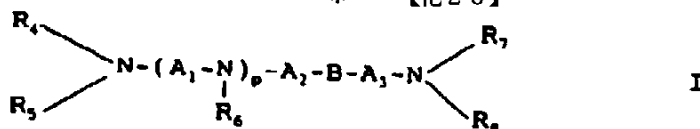
は、また、ポリ（アミノ酸）の別の部分へと移すこともできる。

【0022】モノ官能性化（ポリ）サッカライドは、鎖の末端のサッカライド単位の1つを修飾してG-R₃またはCH-R₃結合を形成させたポリ（サッカライド）を表しており、そのような官能性化は、例えば、ジャーナル・オブ・ポリマー・サイエンス（J.Polymer.S c.）、A部、ポリマー・ケミストリー、23巻、1395-1405頁（1985年）および29巻、1271-1279頁（1991年）、およびバイオコンジュゲート・ケミストリー（Bioconjugate Chem.）、3巻、154-159頁（1992年）に記載されており、NH₃または反応性基または反応性基の前駆体を有するアミンとの還元性アミノ化により、またはラク톤を経由して酸化することにより、製造される。従って、末端官能基として一級アミンを有する誘導体、または反応性基、例えば、

【化 1 7】

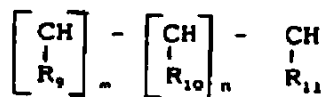


(ここで $Z_0 = H, H_2N(CH_2)_n, O_2NC_6H_4CH_2$ である)を有する誘導体、または、マルトース由来の酸官能基

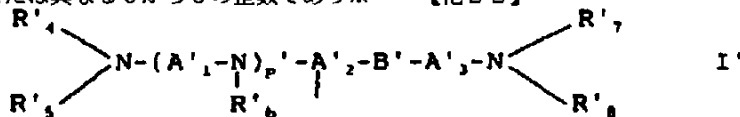


〔式中、 A_1 、 A_2 、 A_3 は、互いに独立して、式

【化21】

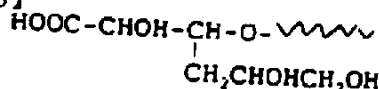


(mおよびnは同一または異なる0から5の整数であつ※



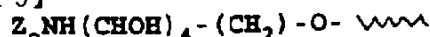
(式中の文字は、 R'_9 と R'_{11} 基の1つが、所望により1つまたはそれ以上の(C_1-C_8)アルコキシ基により置換されている(C_1-C_8)アルキレンを表す以外は、式Iで定義したのと同じ意味を持つが、その他は、 $1'$ と同一ではない)を表し、 p は0から5の整数であって、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 および R_8 は、独立して、H、アルキル、アルコキシアルキル、アルキルまたはアルコキシアルキルによって置換されたまたは非置換のアミドアルキル、または $CH(R_{12})X$ である(R_{12} はH、アルキル、アルコキシアルキルまたは R_1 である)か、ま

* 【化18】



を有する誘導体を得ることが可能であり、一方で、デキストラン用に

【化19】



が得られるであらう。

【0023】モノ官能性化ポリエチレングリコールまたはモノ官能性化ポリエチレングリコールエーテルは、末端基の1つが反応性官能基、例えば、JMS Res. Macromol. Chem. Phys. C., 25 (3) 巻、325-373頁 (1985年) に記載されているようなものを有する化合物であり、参照として、アミノポリ (エチレングリコール) の製造についてのジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー、45巻、5364頁 (1980年) または、様々な置換方法についてのマクロモレキュラー・シュミ (Makromol. Chem.), 182巻、1379-1384頁 (1981年) をあげることができる。

【0024】本発明のリガンドの好ましい基は、以下の式Iで表される：

【化20】

30※て、それらの合計は、1ないし5の値であり、R₉、R₁₀およびR₁₁は、独立して、H、アルキル、アルコキシアルキル、フェニルまたはフェニルアルキレンを表し、更にR₁₀は、OHまたはアルコキシを表すこともできる)を表すか、またはA₁、A₂およびA₃のR₉およびR₁₁基の1つは、式I'

【化22】

たは R_1 および R_7 は、結合し、一緒になって式

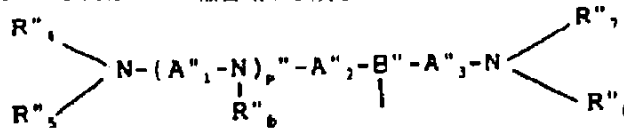
【化23】



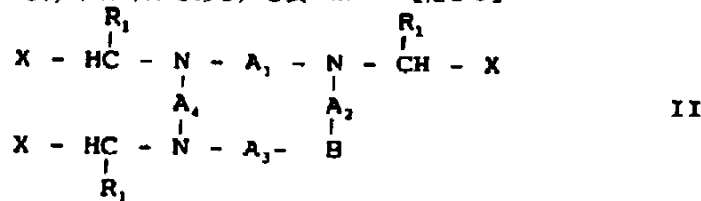
(式中 R''_9 、 R''_{10} 、 R''_{11} 、 m'' および n'' は、式Iで定義した文字の意味と同じ意味を有する)を表し、Bは、OまたはN-Wであり、Wは、 R_5 と同じであるか、またはポリオキシ(C_2-C_3)アルキレン、(C_1

17

—C₆) アルキレン—YまたはYであって、Yは、所望により1または幾つかのOH、アルキル、アルコキシまたはアルコシアルキル基により置換されており、O、NおよびSから選択される1ないし4つのヘテロ原子を含有して、12員までの1または2つの縮合環から成る*



〔式中の文字は、R''₁とR''_nが、I'を表すことができず、B''がN—Q (Qは、所望により1またはそれ以上のアルコキシ基により置換されている(C₁—C₆)アルキレンである)を表す以外は、式Iで定義したのと同じ意味を持つ〕を表すか、または、A₂—B—A₃が、複素環基を表し、Bは、O、SおよびNから選択される1または2つのヘテロ原子を有する5または6員の飽和または不飽和複素環であり、A₂およびA₃は、基CH—R₆ (R₆はHまたは(C₁—C₆)アルキルである)を表す ※



〔式中、R₁基は好ましくは同一であり、X基は、好ましくはCO₂Hを表し、A₁、A₂、A₃およびA₄は、独立して、式

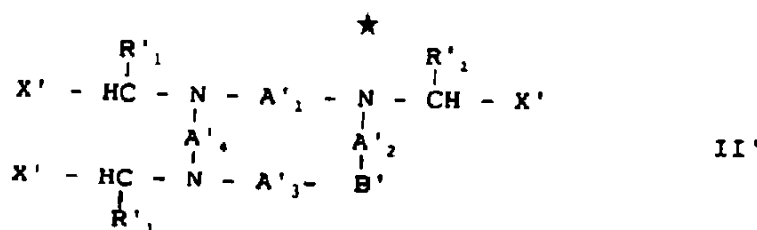
【化26】



30

★ (mおよびnは0から2の整数であって、それらの合計は、1ないし2の値であり、R₉、R₁₀およびR₁₁は、独立して、H、アルキル、アルコシアルキル、フェニルまたはフェニルアルキレンを表し、更にR₁₀は、OHまたはアルコキシを表すこともできるか、またはR₉およびR₁₁の1つは、式II'

【化27】



〔式中の文字は、R'またはR'_nが、大員環IIに結合しており、所望によりアルコキシ基により置換されている(C₁—C₆)アルキレンを表す以外は、式IIで定義したのと同じ意味を持つ〕を表し、Bは、N—Wであり、Wは、R₅と同一であるか、またはH、アルキル、アルコシアルキル、所望により置換されたアミドアルキルまたはポリオキシ(C₂—C₃)アルキレンを表し、これらの基は、更に、所望により、フェニル、(C₁—C₆)アルキレン—YまたはYを含有しており、Yは、所望により1つまたは幾つかのOH、アルキル、アルコキシまたはアルコシアルキル基により置換されており、O、

40 NおよびSから選択される1ないし4つのヘテロ原子を含有して、12員までの1または2つの縮合環から成る飽和または不飽和複素環であるが、ただし、WがYを表すとき、Nに結合した炭素は複素環の2つの炭素原子に結合しているか、またはR₉およびR₁₁が式I'と異なるとき、Wは、式II' (式中の文字は、B'が所望によりアルコキシ基により置換されているN—(C₁—C₆アルキレン)を表す以外は、式IIで定義したのと同じ意味を持つ)を表すか、またはWは、CH(R₁)Xを表し、または、A₂—B—A₃が、複素環基を表し、Bは、O、S

50

18

* 飽和または不飽和複素環であるが、ただし、WがYを表すとき、Nに結合した炭素は、複素環の2つの炭素原子に結合しているか、またはWは、式I'

【化24】

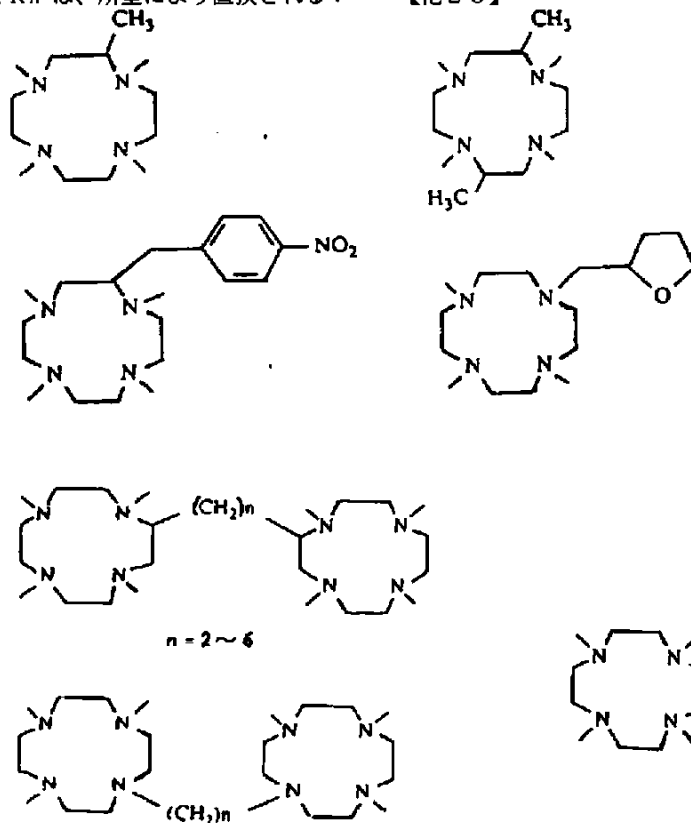
有する5または6員の飽和または不飽和複素環であり、 A_2 および A_3 は、基 $CH-R_6$ (R_6 はHまたは (C_1-C_6) アルキルである)を表す]。

【0027】好ましい大員環としては、 A_1 ないし A_4 が、 $(CH_2)_2$ または $(CH_2)_3$ を表すか、またはそれらの1つが、 R_{11} (ここで R_{11} は、所望により置換される*

*アルキル、フェニル、またはフェニルアルキレン、好ましくはベンジルを表している)により置換されているもの、さらに好ましくは、BがN-Wである大員環でものをあげることができる。

【0028】そのような大員環の例としては、

【化28】



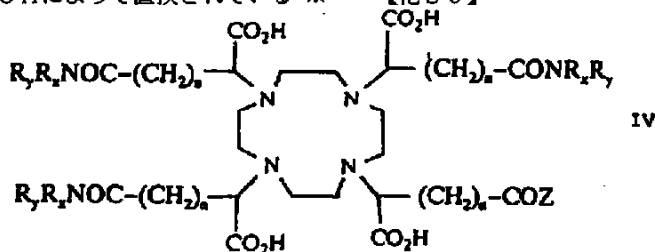
をあげることができ、これらは、特に上記参照に記載されている。

【0029】大員環の炭素原子が置換されている場合は、異性体の混合物を取得しないように、4つの窒素原子が同じ基 $CH(R_1)COOH$ によって置換されている *

30※ことが特に好ましい。

【0030】1,4,7,10-テトラアザシクロドデカンの誘導体の中では、以下の式IVで表されるものが好ましい：

【化29】

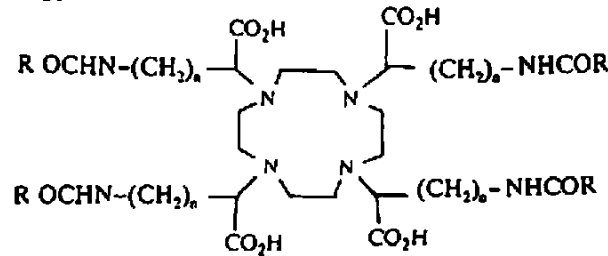


〔式中、 n は2または3であり、 R_1 は、Hまたは所望によりヒドロキシル化された (C_1-C_{14}) アルキルであり、 R_2 は、ヒドロキシル化された (C_2-C_{14}) アルキル、ポリオキシ (C_2-C_3) アルキレン、ポリ(ヒドロキシルアルキル)または、所望によりモノ官能性化されたサッカライド、オリゴサッカライドまたはポリサッカライドの残基であり、更に、 R_3 は、所望により、アミ

ドまたはエーテル官能基を介して上記に結合した (C_1-C_6) アルキレンまたはフェニレン基を含んでいてもよく、 Z は、 NR_1R_2 またはOHを表す]。

【0031】また式IIの誘導体の中では、以下の式Vで表されるものをあげることができる：

【化30】

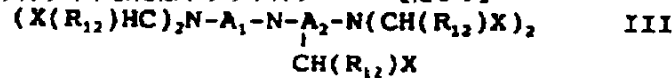


〔式中、nは、2または3であり、Rは、ヒドロキシル * イド残基を表す〕。

化された(C₂-C₁₁)アルキル、ポリオキシ(C₂- 10 【0032】好ましいリガンド類の他の組は、以下の式
C₃)アルキレンまたは所望によりモノ官能性化された IIIで表される直鎖状の誘導体である：

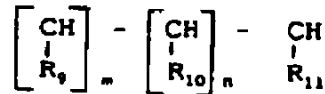
サッカライド、オリゴサッカライドまたはポリサッカラ*

【化31】



〔式中、A₁およびA₂は、独立して、式

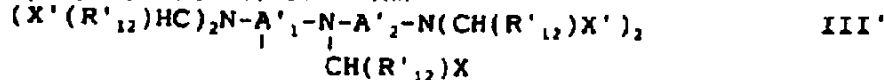
【化32】



※は、1または2の値であり、R₉、R₁₀ およびR₁₁ は、
独立して、H、アルキル、アルコシアルキル、フェニ
ルまたはフェニルアルキレンを表し、更にR₁₀ は、OH
またはアルコキシを表すこともできるか、またはR₉お
よびR₁₁ の1つは、式III'

【化33】

(mおよびnは0、1または2であって、それらの合計※



〔式中の文字は、R'₉またはR'₁₁ が、III'を表すこと
ができず、かつそれらの1つが所望により1つまたはそ
れ以上のアルコキシ基を有する(C₁-C₈)アルキレン
を表す以外は、式IIIで定義したのと同じ意味を持つ〕
を表し、R₁₂ は、H、アルキル、アルコシアルキルま
たはR₁であるが、ただし、少なくとも3つの基CH(R₁₂)X
がCH(R₁)Xを表し、より好ましくはXがCO₂
Hである基CH(R₁)Xである〕。

【0033】第二の態様に従えば、本発明は、本発明の
リガンド類と適切な常磁性金属イオン、例えば、ガドリ
ニウム、ジスプロジウムおよびマンガン等のイオンとの
間に形成される常磁性錯体、並びに、これらの錯体を通
常の媒体類および添加物類と組み合わせて含んで成る、
核磁気共鳴による医療的イメージング用コントラスト剤
組成物に関する。

【0034】本発明のリガンド類は、診断または治療処
置を実行するのに使用され得る、^{99m}Tcまたは⁹⁰Yなど
の放射性元素との錯体を形成することもできる。これらの
錯体類は、一般に、リガンドの酸基の中心の金属カチ
オンによる中性化により得られる分子内塩であり、錯体
が他の酸基を含むものである場合、後者は、医療的に許
容され得る無機塩基またはアミノ酸を含む有機塩基、例
えば、NaOH、リジン、N-メチルグルカミン、アル
ギニン、オルニチンまたはジエタノールアミンにより塩
を形成し得る。

【0035】本発明のコントラスト剤を投与できる用量
は、錯体の性質、それが誘導する緩和速度、投与経路お
よび標的器官によって変わる。例えば、特に胃腸内領域
に対し、経口によるときは、0.1~2mM/kg、非経口
的には0.001~1mM/kgを投与できる。

【0036】別の態様に従えば、本発明は、キレート性
ポリ(アミノ酸)誘導体の製造法に関し、該方法は、そ
の骨格を構成するポリアミンと、式Z'CH(R₁)-X
(式中、Z'は、ハロゲンまたはスルホネートを表し、
R₁およびXの反応性基は、本発明に従い、置換窒素原
子を得るために所望により保護されてある)で示される
求核性反応基を、所望によりヒドロキシルおよび酸基な
どの反応性基の脱保護後に反応させることからなる。

【0037】常法の求核置換反応におけるように、反応
は、アセトニトリル、ジメチルホルムアミドまたはトル
エンなどの極性または非極性非プロトン性溶媒中、また
は水中または純粋のまたは水性のアルコール中、アルカ
リ金属またはアルカリ土類金属水酸化物または炭酸塩な
どの無機塩基、または第3級アミンの存在下で、室温と
溶媒の還流温度の間の温度で行うことができる。ポリア
ミンの各窒素原子が、全て同一のCH(R₁)X置換基
を有するとは限らない場合は、順次に選択的N-アルキ
ル化を行うことができる。

【0038】例えば、1,4,7,10-テトラアザシク
ロドデカンの場合、著しく過剰の大員環を、ジャーナル

・オブ・オーガニック・ケミストリー、58巻、3869-3876頁(1993年)に記載のように、適切に選択した操作条件下で $Z'CH(R_1)-X$ と反応させることにより、または、ジャーナル・オブ・ケミカル・ソサエティー・ケミカル・コミュニケーションズ、1317-18頁(1991年)に記載のように、エチルオルソカーボネートまたはジメチルホルムアミドアセタールと反応させて3つの窒素原子を保護することにより、モノアルキル化を実施することが可能である。非保護窒素原子を置換せずに得た化合物を加水分解すると、モノホルムアミドが得られるので、他の3つの窒素元素のトリアルキル化を行うことができる。

【0039】ポリアミン骨格の生成を導く反応剤を適切に選択することにより、非対称化合物を得ることもでき、これらの反応例は、直鎖状または環状誘導体の製造についてヨーロッパ特許第299,795号に与えられている。

【0040】ある種の R_1 置換基、特に式 R_2-G-R_3 (式中、 R_3 は、巨大分子であり、 G は、アミド基である)の場合、式Iの化合物(式中、窒素原子は、式 $CH(R'_1)X$ の置換基を有しており、 R' は低分子量子のもので、約2~5の炭素原子を含有する)を経て本発明の誘導体を製造するのが有利である。これらの化学的中間体は、本発明のもう1つの主題である。

【0041】これらの化合物は、式I、IIおよびIIIにより表されるものであり、それら式中の文字の意味は、*

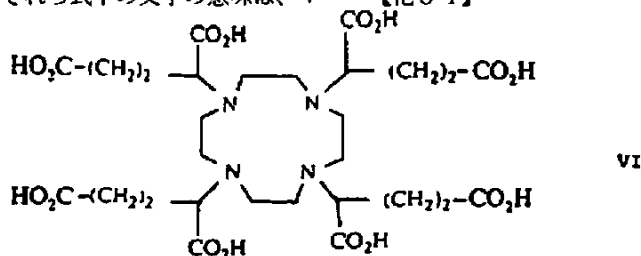
* $CH(R_1)X$ が $CH(R_2-G')X'$ であり、 G' が G の前駆体である反応性官能基、例えば、 $COOR'$ 、 SO_3R' 、 PO_3R' 、 NHR' 、 SO_2NHR' 、 $N=C=S$ 、 $N=C=O$ および OH などであり、 X' が X または保護された X 、特にエステル基を表す以外は、上記定義したものと同一である。

【0042】 G の前駆体基は、工業上利用できる操作条件下で共有結合を形成させることが知られている全ての官能基を意味しており、かつ、例えば、それらの基に加えて、タンパク質上へのグラフトに使用されるものも意味している。これらの誘導体は、式Iの本発明の誘導体について上記したようにして、ただし求核反応剤 $Z'CH(R_2-G')X'$ を用いて、製造できる。

【0043】これらの中間体を R_3 の反応性誘導体類にカップリングして、本発明のリガンド類(ただし、少なくとも3つの窒素原子は、置換基 $CH(R_2-G-R_3)X$ を有する)を得るには、常法、特に、ペプチド合成において通常採用されている方法に従うか、または、別法として、酸ハライドまたは酸無水物として酸を活性化した後、またはカルボジイミド類などの脱水素剤の存在下で実施でき、これらは、 G' および反応性基 R' 3の性質によって変わるものであって、アミンアルキル化またはアシル化、またはアルデヒドとアミンの縮合とそれに続く還元を実施することもできる。

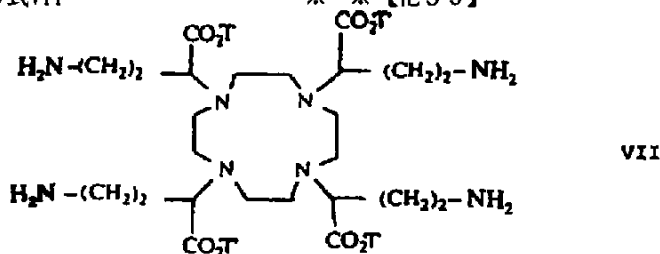
【0044】これらの化学中間体の中では、式VI

【化34】



で示される化合物、および式VII

※ ※ 【化35】



で示される誘導体、およびそれらのアルキルエステル、または塩をあげることができる。

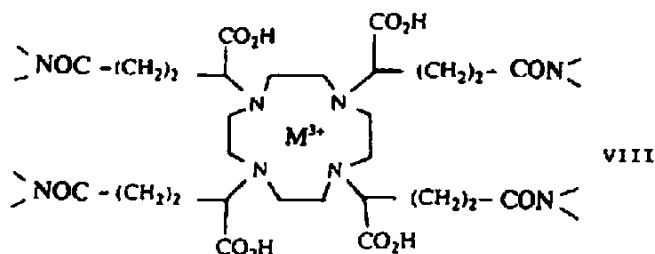
【0045】式VIの化合物は、特に、アミド化反応を式VIのキレート、水性または有機媒体中、カルボジイミドなどの脱水素剤の存在下で、アミンと反応させることにより実施するとき、それらが、 α 位の CO_2H 基を修飾することなく、窒素に関して、 γ 位の炭素上のカルボ

キシル基から誘導されるトリまたはテトラアミド類を得ることを可能にする点で有利である。

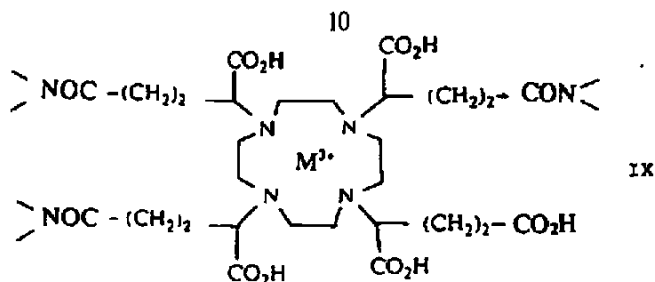
【0046】操作条件、反応物の相対比、溶媒、反応時間および温度、および使用したアミンの反応性に応じて、式VIIまたはIXの化合物、またはそれらの混合物が得られる。

【0047】

【化36】



【化37】



式中、 M^{3+} は、好ましくは Gd^{3+} であり、これは、コントラスト剤として有用な錯体を直接得ることを可能にするが、 M^{3+} は、式VIのリガンドによりキレート化された任意のカチオンであってもよく、そのとき、 M^{3+} は、 HCl 、 H_2S または HCN などの酸の作用によりリガンド類VIIまたはIXから分離されるべきであり、その後、リガンド類は、常磁性元素の酸化物または塩と反応させて、錯体形成させる。

【0048】この操作が、アミド類の製造において、サイドアームが酸官能基を有し、 X が CO_2H または PO_3H である他の化合物類に適用できることは、明らかである。実際、それは、金属の配位に関わる様々な酸類およ

*びアミン類の選択的保護を可能にするものである。式Iの誘導体の金属錯体、および式VIの合成中間体の金属錯体は、水性媒質中、一当量の酸化物または金属の塩を、好ましくは $20^\circ C$ 以上 $90^\circ C$ 未満の温度で反応させることにより、常法的に製造できる。

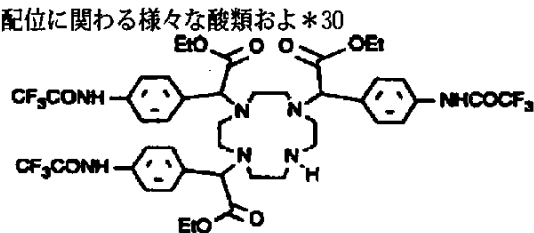
【0049】以下に本発明の中間体およびリガンド類またはキレート類製造例を示す。

【0050】実施例

実施例1

式

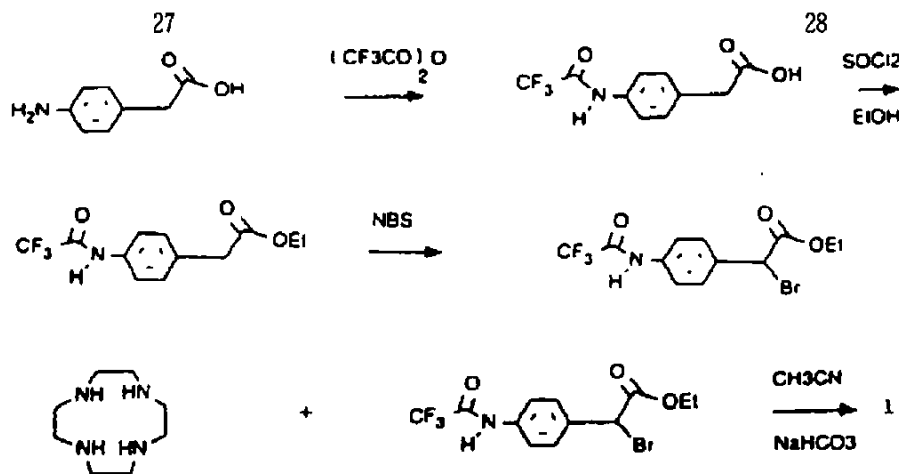
【化38】



で示される化合物の製造。

【0051】反応式：

【化39】



【0052】1. 4-（トリフルオロアセトアミド）フェニル酢酸

本化合物は、K.D.ジャンダ等（ジャーナル・オブ・アメリカン・ケミカル・ソサイエティー、113巻、1号、291頁（1991年））に記載の方法に従い製造し、収率75%である。4-アミノフェニル酢酸10gからトリフルオロ酢酸誘導体12gが得られ、これは、¹H-NMR (δppm) (DMSO) : 7.45 (d, 4H), 7.56 (s, 2H), 11.15 (s, 1H) で特徴付けられる。

【0053】2. 4-（トリフルオロアセトアミド）フェニル酢酸エチル

本化合物は、上記K.D.ジャンダ等（ジャーナル・オブ・アメリカン・ケミカル・ソサイエティー、113巻、1号、291頁（1991年））に記載の方法に従い製造される酸から出発して、収率33%で得られる。酸12gをエステル4.4gに変換するが、これは、¹H-NMR (δppm) DMSO : 1.1 (t, 3H), 3.6 (s, 2H), 4.05 (q, 2H), 7.4 (q, 4H) で特徴付けられる。

【0054】3. α-ブromo-4-（トリフルオロアセトアミド）フェニル酢酸エチル

上記製造したエステル4g（14.5ミリモル）をCCl₄（150ml）に懸濁する。混合物を攪拌し、静かに還流させる。N-ブromosuccinimide 2.8gと濃臭化水素酸溶液（38%）0.2mlを反応器に導入し、その媒質を還元下で48時間攪拌する。不溶性物質は、濾去し、溶媒は、蒸発させる。残渣をシリカ（溶出液CH₂Cl₂）により精製して精製した生成物2gを得る。

収率：40%

¹H-NMR (δppm) : 1.2 (t, 3H), 4.1 (q, 2H), 5.9 (s, 1H), 7.6-7.8 (m, 4H), 11.4 (s, 1H)

【0055】4. 化合物1の製造

NaHCO₃の120mgと上記製造した臭素化誘導体50

0mgをアセトニトリル10ml中1,4,7,10-テトラアザシクロデカン60mg（0.35ミリモル）の溶液に加える。懸濁液を温度40℃で48時間攪拌する。その後、反応媒質を濾過し、溶媒は減圧下で蒸発させる。残渣をイソプロピルエーテル中に取り、粉末状の粗生成物600mgを得る。この生成物をシリカカラム（溶出液：AcOEt/MeOH 90/10から80/20）のクロマトグラフィーにより精製する。

【0056】収量：110μg

収率：32%

¹³C-NMR (δppm) CDCl₃ : 14.6, 61.7, 63-67, 116 (CF₃), 130.6-136 (芳香族のC原子), 155 (CONH), 172 (CO)

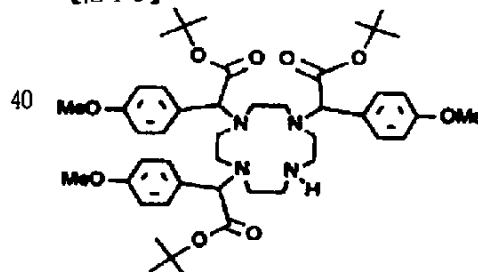
【0057】後に、化合物1のアミン官能基は、ケミシエ・ベリヒテ (Chem. Ber.), 103巻、2437頁（1970年）に記載のようにして、エタノール中NaBH₄との反応により脱保護する。

【0058】こうして、本発明（ただし、R₂=C₆H₄であり、G'がNH₂である）の中間体が得られる。これは、3置換基を含有する本発明の化合物の前駆体である。

【0059】実施例2

式

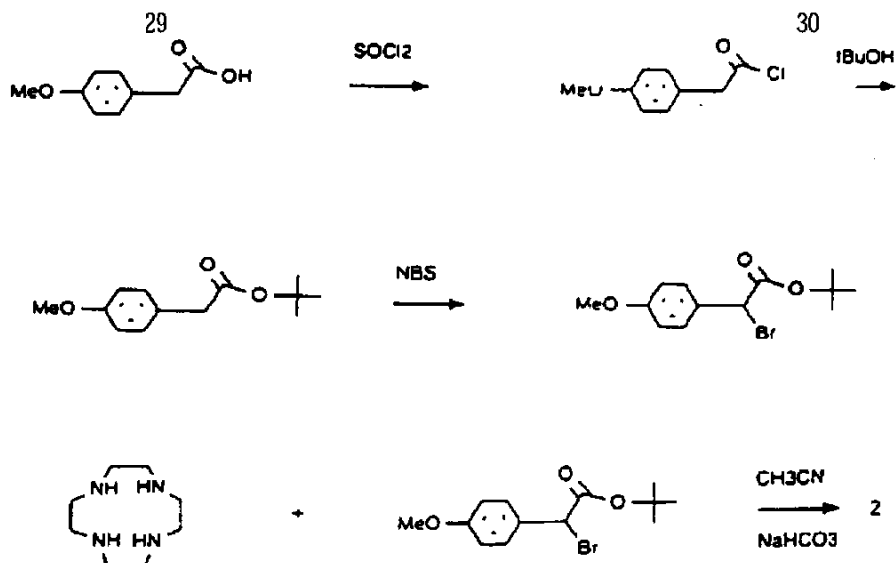
【化40】



で示される化合物の製造。

【0060】反応式：

【化41】



【0061】1. p-メトキシフェニル酢酸 t-ブチル
この生成物は、H.ゴットハルド等ケミシエ・ベリヒテ
(Chem. Ber.), 109巻、740頁(1976年)お
よびP.G.マッティングリー (ジャーナル・オブ・オー
ガニック・ケミストリー、46巻、1557頁(198
1年))に記載の方法に従い製造する。t-ブチルエス
テル5gが、p-メトキシフェニル酢酸15gから得られ
る。

収率: 28%

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm): 1.3 (s, 9H), 3.46
(s, 2H), 3.75 (s, 3H), 6.8-7.3
(q, 5H)

【0062】2. α -ブromo-p-メトキシフェニル酢
酸 t-ブチル

この生成物は、H.ゴットハルド等およびP.G.マッ
ティングリーにより記載された方法に従い製造する。上記
製造した t-ブチルエステル5gから臭素化誘導体2.5
gを導く。

収率: 33%

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm): 1.48 (s, 9H), 3.82
(s, 3H), 5.28 (s, 3H), 6.83-7.6
(m, 5H)

【0063】3. 化合物2の製造

NaHCO_3 の600mgをアセトニトリル30ml中1.4,
7,10-テトラアザシクロデカン285mg (1.65
ミリモル)の溶液に攪拌しながら加える。上記製造した
 α -臭素化エステルをその懸濁液に導入し、反応媒質を
室温で48時間攪拌する。濾過および溶媒蒸発濃縮後、
残渣をシリカ (溶出液: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}/\text{MeOH}$
80/10/4)のクロマトグラフィーにより精製

し、精製した生成物500mgを得る。

【0064】マスペクトル (FAB^+): 833

$^{13}\text{C-NMR}$ (δ ppm): 27.6 (t-ブチルの CH_3),
45-50 (環), 54.9 (CH_3O), 61.1 (t-
ブチル), 68 (NCH), 113.6-127.2-1
30.4-158 (芳香族のC原子), 171 (C=O)

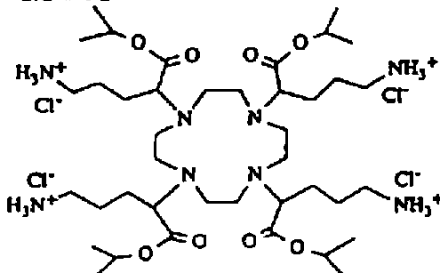
【0065】後に、化合物2のフェノール官能基は、Or
g. Synth. Coll., 第V巻、412頁(1973年)ま
たはジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー、
44巻、4444頁(1979年)に記載のようにし
て、三臭化ホウ素との反応により脱保護する。

【0066】こうして、本発明 (ただし、 $\text{R}_2 = \text{C}_6\text{H}_4$
であり、 G' がOHである)の中間体が得られる。これ
は、適宜、置換しても良い。

【0067】実施例3

式

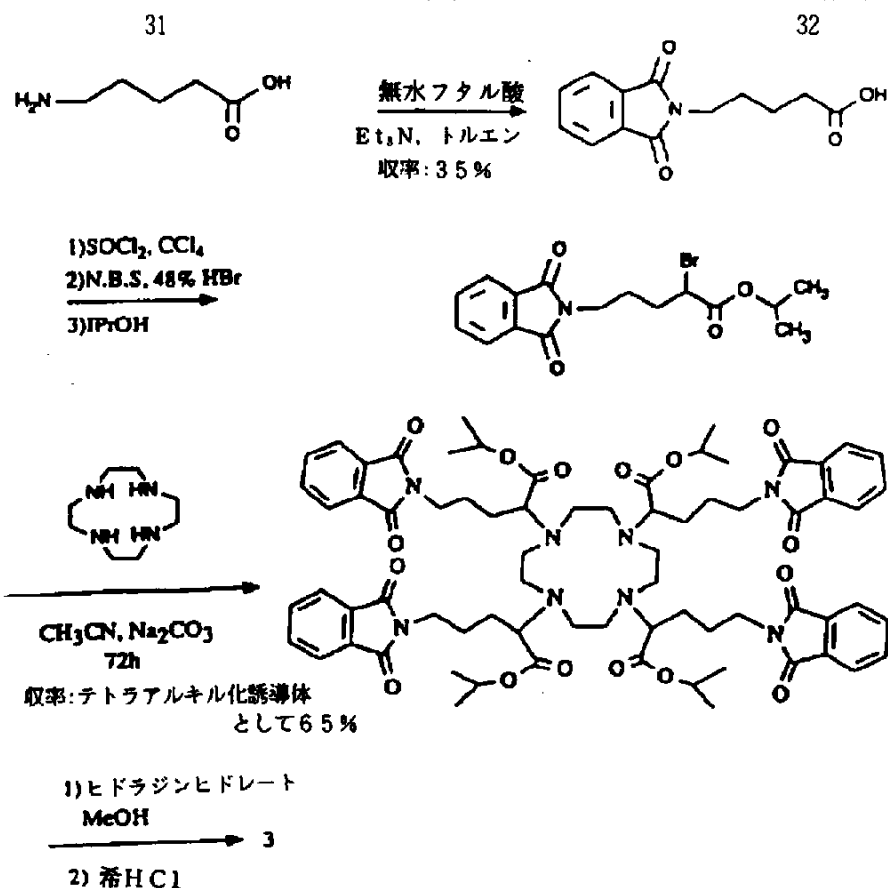
【化42】



で示される化合物、対応する酸および Gd^{3+} との錯体の
製造。

【0068】反応式:

【化43】



【0069】1. 5-(N-フタルイミド)ペンタン酸無水フタル酸12.6g(85.1ミリモル)、5-アミノ吉草酸10g(85.1ミリモル)、トリエチルアミン1.2ml(8.51ミリモル)およびトルエン130mlを混合し、共沸蒸留により生成する水を除去するためにディーン・スターク装置を備えた三首フラスコ中、還流下で1時間攪拌する。室温で一晩後、生成した沈殿を濾過し、ヘプタン、次に、1N塩酸溶液200ml、次いで水100mlで洗浄する。乾燥後、白色結晶状の5-(N-フタルイミド)ペンタン酸7.37gを、収率35%で得る(融点=115℃)。

【0070】¹H-NMR (CDCl₃) (δ ppm) : 7.8 (m, 2H), 7.7 (m, 2H), 3.7 (t, 2H), 2.4 (t, 2H), 1.7 (m, 4H)

¹³C-NMR (CDCl₃) (δ ppm): 178, 168, 134, 133.9, 123.2, 37.4, 33.3, 27.9, 21.8

【0071】2. 2-ブロモ-5-(N-フタルイミド)-ペンタン酸のイソプロピルエステル
5-(N-フタルイミド)ペンタン酸7.2g(29.1ミリモル)を四塩化炭素3mlおよび塩化チオニル8.5g(116ミリモル)の溶液に加える。その溶液を1時間還流させ、四塩化炭素14ml、N-ブロモスクシンイミド6.2g(34.9ミリモル)および48%水性臭化水素酸2滴を加えて、その溶液を還流下で2時間放置す

る。溶液を冷まして、イソプロパノール 60 ml 中に注ぎ、30 分間攪拌する。減圧下で蒸発させた後、得られた油状物をシリカで精製し、この時、溶出は、50 ジクロロメタン/50 ヘプタン混合物、次いで、ジクロロメタンで行う。溶媒を蒸発濃縮後、結晶化した淡黄色油状の 2-ブromo-5-(N-フタルイミド)ペンタン酸のイソプロピルエステル 8.2 g を収率 76.6% で得る (融点: 75℃)。

【0072】¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 7.85 (m, 2H), 7.7 (m, 2H), 5 (m, 1H), 4.2 (t, 1H)

3.7 (t, 2H), 1.7–2.2 (m, 4H), 1.2 (d, 3H), 1.25 (d, 3H)

¹³C-NMR (CDCl₃) δ ppm: 168.5, 168.1, 133.9, 132.1, 123.2, 69.7, 45.5, 36.9, 31.9, 26.9, 21.5, 21.3

【0073】3. 1,4,7,10-テトラアザシクロ
デカン-1,4,7,10-テトラ[2(5-N-フタル
イミド)ペンタン]酸のテトライソプロピルエステル
1,4,7,10-テトラアザシクロデカン0.92g
(5.34ミリモル)、化合物(2)11.8g(32.1
ミリモル)、炭酸ナトリウム3.4g(32.1ミリモ
ル)およびアセトニトリル36mlを還流下で72時間攪
拌する。濾過および減圧下で蒸発濃縮後、得られた油状
物をジクロロメタン中に取り、水で洗浄する。乾燥して

ジクロロメタンを蒸発させた後、得られた残渣をシリカでの2度の逐次的フラッシュクロマトグラフィー操作

(即ち、第1の溶出液として95 CH₂Cl₂/5 CH₃OH混合物を用い、次いで第2の溶出液として、95 CH₃COOC₂H₅/5 CH₃OHを用いる)により精製する。溶媒を蒸発濃縮後、無定形結晶状の1,4,7,10-テトラアザシクロデカン-1,4,7,10-テトラ[2(5-N-フタルイミド)-ペンタン]酸のテトライソプロピルエステル4.62gを収率65%で得る。

【0074】¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 7.5-7.85 (m, 16H), 4.8-5.1 (m, 4H), 1-3.8 (m, 72H)

¹³C-NMR (CDCl₃) δ ppm: 167, 166, 9, 162.8, 128.4, 126.9, 117.8, 62.2, 57.9, 45.3, 45, 32.5, 22.3, 20.4, 16.9, 16.7

【0075】4. 1,4,7,10-テトラアザシクロデカン-1,4,7,10-テトラ[2(5-N-アミノ)ペンタン]酸のテトライソプロピルエステルのテトラヒドロクロリド

1,4,7,10-テトラアザシクロデカン-1,4,7,10-テトラ[2(5-N-フタルイミド)ペンタン]酸のテトライソプロピルエステル1g (0.76ミリモル)、ヒドラジンヒドレート0.15ml (3.04ミリモル) およびメタノール8mlを還流下で1時間攪拌する。0.5M塩酸10mlを室温で加える。生成した沈殿を濾過して除去し、濾液を蒸発濃縮する。

【0076】5. 1,4,7,10-テトラアザシクロデカン-1,4,7,10-テトラ[2(5-N-アミノ)ペンタン]酸 (ヒドロクロリド)

3に従い得られたフタルイミド誘導体3.1gと6N HCl水溶液270mlを還流下で攪拌しながら、数日維持し、その後、減圧下で容量20mlまで濃縮して、固形物を分離し、エチルエーテルで抽出を行って、抽出物を乾燥させる。残渣をシリカによるクロマトグラフィーで精製するが、このとき溶出は水で行う。所望の生成物の水溶液を濃縮し、残渣はエタノールを加えて沈殿させて、酸1.15gを得る。

【0077】融点=250℃

¹H-NMR (D₂O) δ ppm: 3.8-4 (m, 4H), 2.8-3.6 (m, 24H), 1.5-2.2 (m, 16H)

【0078】6. 上記酸のGd³⁺との錯体

上記生成物1.2gとGdCl₃・6H₂Oの0.5gを水17mlに溶解する。媒質のpHは、反応に伴って変わり、1N NaOH水溶液の添加により6で維持し、pHが6で安定化している場合は、減圧下で濃縮する前に、新たにNaOHを加えて、pHを7にする。得られた固形物は、75% (V/V) 中に沈殿化させる。

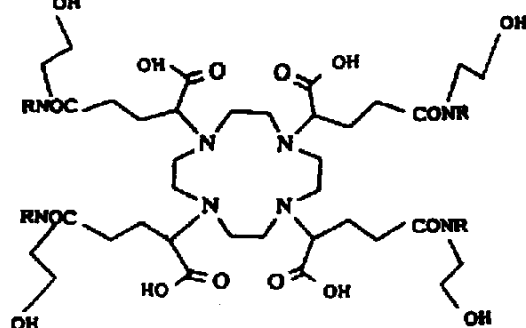
【0079】所望の生成物1.1gは、こうして、約30

0℃で融解するベージュ色結晶状で得られる。

【0080】実施例4

1,4,7,10-テトラキス {3-[N-(2ヒドロキシエチル)-N-(1-デオキシグルシトール)カルボキシアミド]-1-カルボキシプロピル}-1,4,7,10-テトラアザシクロデカン (ガドリニウム錯体、ナトリウム塩、化合物4)

【化44】



20 【0081】1. 1,4,7,10-テトラキス [1,3-ジ(メトキシカルボニル)プロピル]-1,4,7,10-テトラアザシクロデカン

T.R.ホイエ、ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー、47巻、4152-4156頁(1982年)に従い製造される2-ブロモグルタル酸ジメチル43g (0.18モル)を、1,4,7,10-テトラアザシクロデカン4.3g (0.025モル)、炭酸カリウム25g (0.18モル) およびアセトニトリル100mlの混合物に50℃で滴下して加える。その懸濁液をこの温度で48時間攪拌し、その後濾過する。アセトニトリルを蒸発乾固後、残渣をジクロロメタン/メタノール勾配を用いるシリカでのフラッシュクロマトグラフィーにより2回精製する。溶媒を蒸発後、ベージュ色粉末15gを収率75%で得る。

【0082】TLC: SiO₂, CH₂Cl₂/CH₃OH (9/1)

R_f=0.8

【0083】2. 1,4,7,10-テトラキス [1,3-ジカルボキシプロピル]-1,4,7,10-テトラアザシクロデカン

1,4,7,10-テトラキス [1,3-ジ(メトキシカルボニル)プロピル]-1,4,7,10-テトラアザシクロデカン化合物15g (0.019モル)をメタノール100mlおよび1N NaOH水溶液中、室温で15時間攪拌する。溶液中のオクタ酸を、ローム・アンド・ハース (Rohm and Haas) により市販されている、IRA 458樹脂上に保持し、次いで、酢酸勾配で溶出することにより精製する。溶媒を蒸発濃縮後、白色粉末11gを収率85%で得る。

【0084】TLC: SiO₂, CH₃COOC₂H₅/C

35

 $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{COOH}$ (35/35/40)

Rf=0.2

^{13}C -NMR (DMSO) δ ppm: 31.13, 47.50, 61.13, 61.76, 172.29, 174.9
 マススペクトル (FAB⁺): ピーク=693

【0085】3. 上記中間体のガドリニウムとの錯体
 (五ナトリウム)

水225ml中、2に従い得られる化合物12.1g (0.0175モル) と $\text{GdCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ の6.5g (0.0175モル) の懸濁液に1N NaOH水溶液を加えてpH 6.5にし、逐次的に加えてこのpHを維持する。pHが変化しなくなったら、 H_2O を減圧下で除去して、NaClと最終生成物の混合物を白色粉末として19.8g得る。

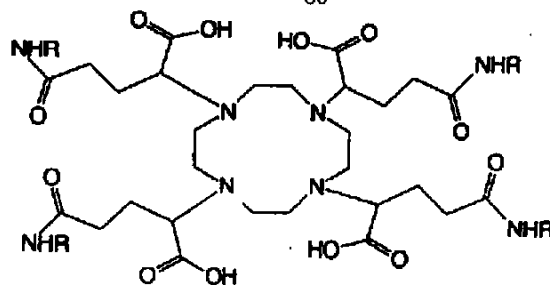
【0086】4. 1,4,7,10-テトラキス {3-[N-(2ヒドロキシエチル)-N-(1-デオキシグルシトール)カルボキシアミド]-1-カルボキシプロピル}-1,4,7,10-テトラアザシクロデカン

のガドリニウム錯体の一ナトリウム塩 (化合物4)
 80℃で塩化ガドリニウム (III) 6水和物1.1g (2.9ミリモル) を伴う水100ml中、2で得られた化合物2g (2.9ミリモル) の懸濁液に、十分量の0.1N NaOHを加えて、pHを4.3にする。得られた溶液に同じNaOH溶液を加えて、pH7にし、次いで、容量10mlまで濃縮する。1-デオキシ-1-(2-ヒドロキシエチルアミノ)-D-グルシトール2.8g (12.2ミリモル) を加えた後、1N塩酸水溶液を加えて、pHを5.3にし、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドヒドロクロリド2.3g (12.2ミリモル) を加え、溶液を室温で16時間攪拌する。その溶液に、ローム・アンド・ハース (Rohm and Haas) により市販されている、IRN77樹脂を加えて、pH3.5にし、濾過して、0.1N NaOH水溶液を用いてpH5.5に調整し、次いで、シラン化シリカで溶出する。水を蒸発させて、その後、残渣を100mlエチノールで2回洗浄し、乾燥して白色粉末4gを生成する。

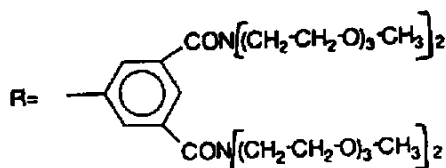
【0087】実施例5

式

【化45】



ただし



で示される化合物5のガドリニウム錯体。

【0088】1. R-NO₂の製造

5-ニトロイソフタル酸クロリド1gをテトラヘドロン、47巻、411頁(1991年)に記載の方法に従い製造されるビス(3,6,9-トリオキサデシル)アミン2.5gおよびジクロロメタン10ml中トリエチルアミン1.12mlの溶液に0℃で導入する。媒質を室温で2時間攪拌放置し、その後、水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥して濃縮する。得られた残渣をシリカでのクロマトグラフィーにより精製するが、このとき溶出は、CH₂Cl₂/CH₃OH (95/5) 混合物で行う。こうして、所望生成物2.26gが、黄色油状で得られる。

【0089】2. 5-アミノ-N,N,N',N'-テトラキス(3,6,9-トリオキサデシル)-1,3-ベンゼンジカルボキシアミド(RNH₂)
 エタノール10ml中、上記ニトロ誘導体2.2gを温度20℃、10⁻⁵Paの圧力下、10%Pd/Cの存在下で水素化する。媒質を濾過および減圧下で濃縮後、アミン2gが黄色油状で得られる。

【0090】 ^1H -NMR (CDCl₃) δ ppm: 6.7 (s, 2H), 6.6 (s, 1H), 3.35-3.7 (m, 48H), 3.25 (s, 12H)

【0091】3. 化合物5のGd³⁺との錯体

実施例4の3で得られた錯体1g、RNH₂ 3.23gおよび1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド(ヒドロクロリド)6.8gを水13mlに溶解し、その溶液を、pHを約7に維持するために数回1N HCl水溶液を加えながら、室温で48時間攪拌放置する。媒質は、水を加えて150mlし、その後、フィルトロン(USA)により市販されている。分離限界3キロダルトンの膜を用いるノバ型ミニセットカセットで、超濾過にかける。

【0092】所望の生成物は、スーパーデックス(登録商標)75ゲルを充填した60cm×2cmファルマシアカ

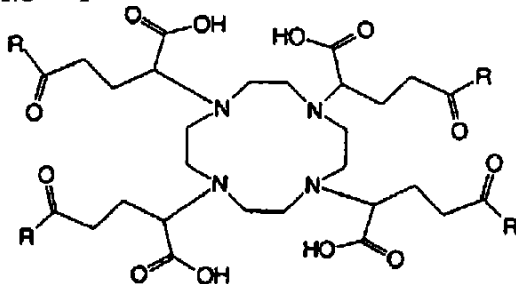
37

ラムでのゲル濾過において、流速1ml/分で溶出(水)すると、保持時間30分を有する。

【0093】実施例6

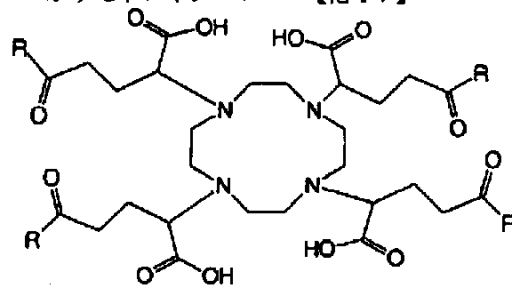
式

【化46】

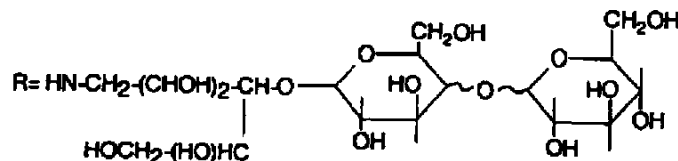


ただし、 $R = \text{HN}(\text{CH}_2(\text{CHOH})_4\text{CH}_2\text{OH})_2$ で示される化合物6の Gd^{3+} との錯体(ナトリウム塩)。

【0094】実施例4の3で得られた錯体1ミリモルおよび市販のビス(2,3,4,5,6-ペンタヒドロキシヘ*



ただし



で示される化合物7の Gd^{3+} との錯体。

【0097】1. ジャーナル・オブ・カルボヒドレート・ケミストリー(J. Carbohydrate Chemistry)、11(7)巻、813-835頁(1992年)に従う $\text{RCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ および次いでRHの製造

蒸留したベンジルアミン8.2mlを60℃で水16ml中マルトリオース23.6gの溶液に導入する。この温度で3時間攪拌後、メタノール60mlを加えて、媒質を25℃にし、その後、ホウ水素化ナトリウム3.56gを部分づつ加える。

【0098】20℃出48時間攪拌後、溶液を濃縮し、残渣をメタノール100mlに溶解する。4N塩酸水溶液をpHが3になるまで加え、2倍容量のメタノールを加えた後、濃縮する。残渣をメタノール100mlに溶解し、濾過して、その後溶液を濃縮する。残った固形物を70℃でエタノールで洗浄し、その後、乾燥して、RC

38

*キシル)アミン4.6ミリモルを水13mlに溶解する。

溶液のpHを、2N HCl水溶液を加えて6にし、その後、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドヒドロクロリド21ミリモルを加える。

4時間攪拌した後、カルボジイミド21ミリモルを再び媒質に加える。一晩攪拌した後、水100mlを加え、溶液を、ローム・アンド・ハス(Rohm and Haas)により市販されている、 H^+ 型のIRN77樹脂を通し、次いで、同社により市販されている、 OH^- 型のIRA458樹脂で濾過する。最終溶液を、分離限界1キログラムの膜を備えたフィルトロンカセットで超濾過する。

【0095】最終生成物は、スーパーデックス(登録商標)30でのゲル濾過において、流速1ml/分で溶出(リン酸緩衝液、pH=7.2)すると、保持時間78分を有する。

【0096】実施例7

式

【化47】

$\text{H}_2\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{HCl}$ 25.6gを得る。ローム・アンド・ハスにより市販されている、IRA458樹脂の作用により、アミンが得られ、これをIRN77樹脂に通して精製する。こうして固体17.7gを得る。

【0099】TLC(メルク60Fシリカ)

溶出液: ジオキサン/水/25%水性 NH_3 (w/V: 8/3/2)

Rf=0.7

【0100】得られたベンジルアミンを水100mlに溶解し、25% NH_4OH 水溶液をpH9になるまで加える。Pd/C 4gを加えた後、混合物を 6×10^5 Paの压力下、40℃で5時間および室温で12時間水素化する。濾過後、溶媒を減圧下で除去して、油状物を H^+ 型のIRN77樹脂に通して、精製する。所望の固体10.9gを得る。

【0101】TLC(上記条件): Rf=0.2

39

^{13}C -NMR (D_2O) : 40.6 ($\text{C}-\text{H}_2-\text{NH}_2$), 57.7-59.5 (CH_2OH), 66.6-70.1 ($\text{C}-\text{HOH}$), 74.1および79.2 ($\text{C}-\text{O}$), 97および97.6 ($\text{O}-\text{C}-\text{O}$)

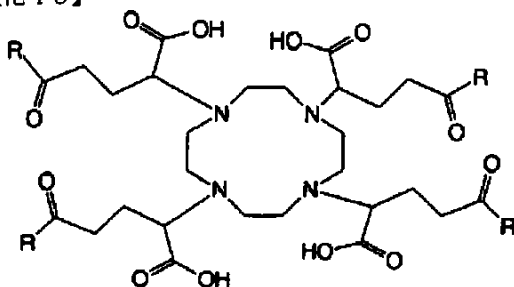
【0102】2. 化合物7の Gd^{3+} との錯体

上記で得られた生成物4.66gを60℃でジメチルホルムアミド210ml中に導入し、続いて、実施例4の3で得られた Gd^{3+} 錯体1g、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール886mg、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドヒドロクロリド1.25g、およびトリエチルアミン0.9mlを加える。媒質を60℃で5時間、その後室温で48時間攪拌維持し、その後、減圧下で濃縮する。残渣を CH_2Cl_2 で磨砕し、その後、分離限界1キロダルトンの膜を有するフィルترونミニカセットによる超濾過により精製する。

【0103】実施例8

式

【化48】



ただし $\text{R} = \text{HN}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-\text{CH}_3$

*

40

*で示される化合物8の Gd^{3+} との錯体。

【0104】アミノポリエチレングリコールのメチルエーテル ($\text{MM}=5000$) は、上記の方法の1つに従い製造でき、または市販物を購入できる。アミン15gを40℃でジメチルホルムアミド700mlに溶解し、水50ml中実施例4の3で製造した Gd^{3+} 錯体0.5gの溶液、次いで、ヒドロキシベンゾトリアゾールヒドレート0.48g、トリエチルアミン0.5mlおよび1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドヒドロクロリド2.72gを加える。

【0105】室温で5日間攪拌後、溶液を減圧下で濃縮する。残渣を水150mlに溶解し、分離限界5キロダルトンの膜を有するフィルترونミニカセットで超濾過する。凍結乾燥後、生成物3.5g、即ち、トリアミド (R基の1つはOHである) とテトラアミドの混合物を単離する。

フロントページの続き

(72)発明者 ミシェル・シェフェール
フランス74400ラグニ、アヴニユー・ジ
エ・ペー・ルプランス17番

(72)発明者 クリスティアン・シモノ
フランス75020パリ、リュ・アルフォン
ス・プノー43番